

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2003-176242

(43)Date of publication of application : 24.06.2003

(51)Int.Cl.

A61K 47/10  
A61K 9/20  
A61K 47/02  
A61K 47/36  
A61K 47/38

(21)Application number : 2002-379275

(71)Applicant : DAI ICHI SEIYAKU CO LTD

(22)Date of filing : 10.07.1997

(72)Inventor : MURAKAMI TOSHIO  
ARITOMI HIDEAKI  
UENO NAOTO

(30)Priority

Priority number : 08183278 Priority date : 12.07.1996 Priority country : JP

(54) QUICKLY DISINTEGRABLE COMPRESSION-MOLDED MATERIAL AND METHOD FOR PRODUCING THE SAME

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a compression-molded material quickly disintegrating and dissolving in the mouth or water to facilitate the oral administration, having excellent storage stability in the production and distribution stages owing to high hardness and suitable for the treatment and prevention of patients to be treated with the active component of the material, especially aged person, child and a patient difficult to swallow a drug.

SOLUTION: The invention relates to a quickly disintegrable compression-molded material containing (a) an excipient and (b) erythritol and to a method for the production of the material.

## LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 01.07.2004

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2003-176242

(P2003-176242A)

(43) 公開日 平成15年6月24日 (2003.6.24)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	キーワード (参考)
A 6 1 K 47/10		A 6 1 K 47/10	4 C 0 7 6
9/20		9/20	
47/02		47/02	
47/36		47/36	
47/38		47/38	
審査請求 未請求 請求項の数20 O L (全 16 頁)			

(21) 出願番号 特願2002-379275(P2002-379275)  
(62) 分割の表示 特願平10-505836の分割  
(22) 出願日 平成9年7月10日 (1997.7.10)  
  
(31) 優先権主張番号 特願平8-183278  
(32) 優先日 平成8年7月12日 (1996.7.12)  
(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(71) 出願人 000002831  
第一製薬株式会社  
東京都中央区日本橋3丁目14番10号  
(72) 発明者 村上 敏男  
東京都江戸川区北葛西1丁目16-13 第一  
製薬株式会社東京研究開発センター内  
(72) 発明者 有富 英明  
東京都江戸川区北葛西1丁目16-13 第一  
製薬株式会社東京研究開発センター内  
(74) 代理人 110000084  
特許業務法人アルガ特許事務所

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 速崩壊性圧縮成型物及びその製造法

(57) 【要約】

【課題】 本発明は、(a) 賦形剤と (b) エリスリトールを含有する速崩壊性圧縮成型物及びその製造法に関する。

【効果】 この圧縮成型物は、口腔内あるいは水の中に入れた時、速やかな崩壊性、溶解性を有しているため、服用が容易であり、かつ強い硬度を有しているため、製造工程や流動過程における保存安定性に優れている。従って、含有する薬効成分に応じて適用される患者、特に老人、小児、嚥下困難な患者の病気の治療や予防に好適に用いることができる。

## 【特許請求の範囲】

【請求項 1】 (a) 賦形剤と (b) エリスリトールを含有することを特徴とする速崩壊性圧縮成型物。

【請求項 2】 賦形剤が、デンプン類、セルロース類及び糖アルコール類から選ばれる 1 種又は 2 種以上である有機賦形剤、並びに無機賦形剤から選ばれる 1 種又は 2 種以上である請求項 1 記載の速崩壊性圧縮成型物。

【請求項 3】 デンプン類が、トウモロコシデンプン、部分アルファ化デンプン及びアルファ化デンプンから選ばれる 1 種又は 2 種以上である請求項 2 記載の速崩壊性圧縮成型物。

【請求項 4】 デンプン類がトウモロコシデンプンである請求項 3 記載の速崩壊性圧縮成型物。

【請求項 5】 セルロース類が、結晶セルロース、粉末セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース及びカルメロースから選ばれる 1 種又は 2 種以上である請求項 2 記載の速崩壊性圧縮成型物。

【請求項 6】 糖アルコール類が、D-マンニトール、キシリトール及びマルチトールから選ばれる 1 種又は 2 種以上である請求項 2 記載の速崩壊性圧縮成型物。

【請求項 7】 無機賦形剤が、合成ヒドロタルサイト、沈降炭酸カルシウム及び無水リン酸水素カルシウムから選ばれる 1 種又は 2 種以上である請求項 2 記載の速崩壊性圧縮成型物。

【請求項 8】 薬効成分を含有する請求項 1～7 のいずれか 1 項記載の速崩壊性圧縮成型物。

【請求項 9】 薬効成分が、ビタミン剤、解熱鎮痛消炎剤、抗ヒスタミン剤、鎮咳剤、殺菌剤、制酸剤、生薬、胃粘膜修復剤、鎮痛鎮痙剤、便秘治療剤、H<sub>2</sub> 受容体拮抗剤、潰瘍治療剤、抗生物質、降圧剤、不整脈治療剤、胃腸薬、去痰薬、鎮暈薬（乗り物酔い薬）及び中枢神経興奮薬から選ばれる 1 種又は 2 種以上である請求項 8 記載の速崩壊性圧縮成型物。

【請求項 10】 薬効成分が、塩酸セトラキサート、シメチジン、ファモチジン、塩酸ラニチジン、ニザチジン及び塩酸ロキサチジンアセタートから選ばれる 1 種又は 2 種以上である請求項 8 記載の速崩壊性圧縮成型物。

【請求項 11】 (a) 賦形剤と (b) エリスリトールとの合計配合量が、速崩壊性圧縮成型物の全重量に対して 30～99 重量%である請求項 1～10 のいずれか 1 項記載の速崩壊性圧縮成型物。

【請求項 12】 (b) エリスリトールに対する (a) 賦形剤の配合量が、5～100 重量%である請求項 1～11 のいずれか 1 項記載の速崩壊性圧縮成型物。

【請求項 13】 錠剤である請求項 1～12 のいずれか 1 項記載の速崩壊性圧縮成型物。

【請求項 14】 日本薬局方の崩壊試験法の錠剤の項に記載の方法により試験するとき（補助盤なし）、速崩壊性圧縮成型物の直径又は最大長が、8mm未満の場合 60 秒以内、8mm以上 10mm未満の場合 90 秒以内、10mm

以上 15mm未満の場合 120 秒以内、15mm以上 20mm未満の場合 180 秒以内、20mm以上の場合 240 秒以内に崩壊又は溶解する請求項 1～13 のいずれか 1 項記載の速崩壊性圧縮成型物。

05 【請求項 15】 口腔内に含むとき、速崩壊性圧縮成型物の直径又は最大長が、8mm未満の場合 40 秒以内、8mm以上 10mm未満の場合 60 秒以内、10mm以上 15mm未満の場合 90 秒以内、15mm以上 20mm未満の場合 120 秒以内、20mm以上の場合 180 秒以内に崩壊又は溶解する請求項 1～14 のいずれか 1 項記載の速崩壊性圧縮成型物。

【請求項 16】 速崩壊性圧縮成型物の密度が 800～1600mg/cm<sup>3</sup>である請求項 1～15 のいずれか 1 項記載の速崩壊性圧縮成型物。

15 【請求項 17】 速崩壊性圧縮成型物の硬度が、速崩壊性圧縮成型物の直径又は最大長が、8mm未満の場合 0.5kg以上、8mm以上 10mm未満の場合 1kg以上、10mm以上 15mm未満の場合 2kg以上、15mm以上 20mm未満の場合 3kg以上、20mm以上の場合 4kg以上を有するものである請求項 1～16 のいずれか 1 項記載の速崩壊性圧縮成型物。

【請求項 18】 (a) 賦形剤と (b) エリスリトールを含有する実質的に乾燥状態の組成物を圧縮成型することを特徴とする速崩壊性圧縮成型物の製造法。

25 【請求項 19】 圧縮成型が、打錠である請求項 18 記載の製造法。

【請求項 20】 圧縮成型の圧力が 400～2000kg/cm<sup>2</sup>である請求項 18 又は 19 記載の製造法。

## 【発明の詳細な説明】

30 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、医薬品、食品などの分野において、製剤の取り扱い上、通常の錠剤と同様に実用上十分な強度を有し、かつ、口中に含んだ時あるいは水の中に入れた時、速やかな崩壊性、溶解性を有する速崩壊性圧縮成型物及びその製造法に関する。

35 【0002】

【従来の技術】医薬品、食品の分野における経口用固形製剤の剤形として、錠剤、カプセル剤、トローチ剤、チュアブル錠、顆粒剤、散剤などが知られているが、患者の服用のし易さを考慮した剤形は少ない。特に、老人、小児や嚥下困難な患者にも適した、取り扱いが容易で服用のし易い剤形の開発が望まれている。錠剤やカプセル剤では、服用時に水を必要とし、また、大きい製剤や服用数量が多い場合には、飲み込みにくく、咽頭や食道につかえる等の問題がある。特に、老人、小児や嚥下困難な患者ではこの問題は大きく、時には喉に詰まって窒息状態に陥ったり、食道に付着して薬物の影響などにより炎症を起こしたりする場合もある。トローチ剤は口中で徐々に溶解又は崩壊させて、口腔、咽頭などに適用する剤形で、水を必要としないが、誤飲すると咽頭や食道に

詰まるおそれがある。チュアブル錠は噛み砕いて服用する剤形で、水を必要としないが、咀嚼力の弱い老人や小児が服用するのに適していない。顆粒剤、散剤では、服用時に水を必要とし、また、口腔内に残留したり、服用時にむせたり、義歯間に入り込んで疼痛を起こしたりする問題がある。

【0003】一方、近年では、嚥下困難な重症患者に対して、経口又は経鼻に胃管カテーテルを挿入して薬物を投与する経管投与法が実施されている。現状は、錠剤や顆粒剤を粉碎して、あるいは散剤をそのまま用い、水20～30mlに懸濁させて、注射器で胃管カテーテル内に注入する方法が行われている。しかし、操作が複雑で、時にはカテーテルの内径が2～4mmと細いため詰まり易いという問題がある。

【0004】これらの背景より、老人や小児もしくは嚥下困難な患者などにも適する剤形として、口中に含んだ時あるいは水の中に入れた時、速やかに崩壊もしくは溶解する剤形がいくつか知られている。

【0005】医薬物質を含むゼラチンを主成分とする水溶液を、ポリ塩化ビニールシートの成型ポケット等に充填し、冷却して凍結させた後、凍結乾燥させて得られる解放マトリックス網状構造体の成型物(特許文献1参照)のマトリックス網状構造体は、10～200mg/mlの密度を有し、口腔内で1～5秒で急速に崩壊し、唾液とともに飲み込まれるため、服用を嫌がる患者においても吐き出すことを防げることができる。

【0006】一方、外国では、口腔内溶解型製剤として、R. P. Scherer社(イギリス)の「Zyd is(商品名)」が商品化されている。この製剤の組成は明らかでないが、凍結乾燥法により製造されている。しかしながら、これら凍結乾燥法によって製造される製剤は、急速な崩壊性を有するが、強度が弱く、硬度の測定が不可能な程もろいという欠点がある。また、凍結乾燥の製造設備が必要で、製造に長時間を要することから、工業的生産性に劣る。

【0007】また医薬物質と乳糖及びマンニトールを寒天水溶液に懸濁させ、PTP(Press Through Package)シート(ポリプロピレン製)の成型ポケット等に充填してゼリー状に固化させ、減圧乾燥した後、アルミ箔をシールしてPTP包装品とする口腔内崩壊性製剤(特許文献2参照)は、400～1000mg/mlの密度を有し、口腔内での崩壊時間は5～20秒程度である。また、2kg程度の硬度を有し、PTP包装からの取り出しにおいても割れ、くずれ、欠けなどの発生がないと記載されている。しかし、この成型物は、通常の錠剤に比べると強度が弱いため、ピン包装などPTP包装以外の包装形態には適用困難である。また、製造に長時間を要することから工業的生産性が劣る。

【0008】そこで、打錠法により製造される口腔内崩壊性製剤がいくつか報告されている。薬効成分と糖類と

前記糖類の粒子表面が湿る程度の水分とを含む混合物を打錠する口腔内溶解型錠剤(特許文献3参照)や■水に対する溶解速度の速い医薬品添加物を錠剤構成成分の主体とすること、及び■医薬品を含有する錠剤を湿式造粒法で製錠する過程において、圧縮成型に際し、水に対する溶解速度の速い医薬品添加物と医薬品との練合物を乾燥前に圧縮成型するものであること、の2点を特徴とする速溶錠(特許文献4参照)が報告されている。

【0009】また■湿潤した練合物を鋳型に充填し、圧縮して成型することを特徴とする湿製錠の成型方法、■湿製錠の圧縮成型の前に、湿製錠の圧縮面もしくは、圧縮パンチ表面に粉末を塗布して湿製錠の圧縮時の張り付きを防止した湿製錠の成型方法が知られている(特許文献5参照)。

【0010】湿潤粉体を錠剤成型用の穴に充填し、前記穴の中の湿潤粉体の少なくとも一方の面の張り付き防止フィルムを介して成型用金型により錠剤の形に成型する錠剤製造法(特許文献6参照)は、湿式錠剤法による製法であり、成型時に湿潤剤を含有し、低い圧力で成型されているため、乾燥後には、適度の空隙率を有する多孔性の錠剤となり、軟らかくて崩壊性に優れている。

【0011】しかし、流動性の悪い湿潤粉体を充填、圧縮するために、充填バラツキが大きく、張り付きを生じ易いという欠点がある。また、軟らかい成型物の形状を保ったまま乾燥する特殊な乾燥機が必要で、工業的生産性に劣る。

【0012】このため、工業的生産性に優れた、乾式打錠法による口腔内崩壊性製剤が報告されている。結合性が低い、成型性の悪いマンニトール又は乳糖に嵩比重60g/100ml未満のソルビトール粉粒体を配合することにより、成型性の高い他の添加剤、例えばセルロース系化合物、アクリル酸系化合物、ゼラチン等の配合量低減が図れ、崩壊性に優れた固形製剤組成物(特許文献7参照)や成型性の低い糖類及び成型性の高い糖類を含有してなる、口腔内において速やかな崩壊性、溶解性を有する口腔内溶解型圧縮成型物(特許文献8参照)が報告されている。この成型物は、直径10mmφの錠剤で、硬度3～6kgを有し、口腔内での溶解時間は15～25秒と記載されている。しかし、打錠圧を見ると50～400kg/杵(64～509kg/cm<sup>2</sup>)程度であり、通常の錠剤の打錠圧力約1000kg/cm<sup>2</sup>に比べるとかなり低い打錠圧で成型されている。このことから、この成型物は、通常の錠剤に比べ、もろく、落下衝撃強度等がかなり弱いものと推定される。

【0013】錠剤は、一般的に低い打錠圧で成型すると、崩壊性、溶解性は速くなるが、硬度が低いものとなり、高い打錠圧で成型すると高い硬度のものが得られるが、崩壊性、溶解性は遅くなる。

【0014】従来の錠剤は、製造工程、流通過程においても崩れない強い硬度を有するが、経口投与により消化

管内で崩壊、溶解し、薬効成分を放出せしめることを目的としているため、口腔内における速やかな崩壊性、溶解性は考慮に入れていない。そのため、口腔内においての崩壊性、溶解性に関しては十分でなく、速やかな崩壊性、溶解性と強い硬度とを同時に有する錠剤はなかった。

【0015】したがって、口腔内あるいは水の中に入れた時、速やかな崩壊性、溶解性を有するとともに、製造工程、流通過程において崩れないような強い強度を有する錠剤を開発する必要がある。

【0016】本発明の目的は、口腔内あるいは水の中に入れた時、速やかな崩壊性、溶解性を有し、かつ、製造工程及び流通過程において崩れない強い硬度を有する速崩壊性圧縮成型物を提供することにある。

【0017】本発明の他の目的は、上記のような優れた特性を有する速崩壊性圧縮成型物を、複雑な工程や特殊な設備を要することなく、通常の打錠法と同一の乾式法によって製造する、工業的生産性に優れた方法を提供することにある。

【0018】

【特許文献1】特公昭62-50445号公報

【特許文献2】国際公開WO93/12769号公報

【特許文献3】特開平5-271054号公報

【特許文献4】国際公開WO93/15724号公報

【特許文献5】特開平6-218028号公報

【特許文献6】特開平8-19589号公報

【特許文献7】特開平5-310558号公報

【特許文献8】国際公開WO95/20380号公報

【0019】

【発明が解決しようとする課題】上記の如き問題点を解決すべく鋭意検討した結果、エリスリトールと有機賦形剤及び無機賦形剤から選ばれる成分を含む混合物を打錠すると、予想外にも、製造工程及び流通過程で崩れない強い硬度を有し、かつ、口腔内あるいは水の中に入れた時、速やかな崩壊性、溶解性を有する速崩壊性圧縮成型物が得られることを見出し、本発明を完成した。すなわち、本発明は、(a) 賦形剤と (b) エリスリトールを含有することを特徴とする速崩壊性圧縮成型物及びその製造法を提供するものである。

【0020】

【課題を解決するための手段】本発明において速崩壊性圧縮成型物とは、製剤の製造工程及び流通過程において実用上十分な強度を有する圧縮成型物であり、口中に含んだ時あるいは水の中にいれた時、速やかな崩壊性、溶解性を有する圧縮成型物である。本発明に用いられる賦形剤としては、デンプン類、セルロース類及び糖アルコール類から選ばれる有機賦形剤、並びに無機賦形剤が挙げられる。

【0021】デンプン類としては、トウモロコシデンプン、パレイシヨデンプン、コムギデンプン、コメデンプ

ン、部分アルファ化デンプン、アルファ化デンプン、ヒドロキシプロピルスターチ、カルボキシメチルスターチナトリウムなどが挙げられるが、このうち特にトウモロコシデンプン、部分アルファ化デンプン、アルファ化デンプンが好ましい。本発明に用いられるデンプン類の粒子径については、特に制限はないが、粒子径が大きいと口腔内でのザラツキ感が生じ易いため、粒子径500 $\mu$ m以下のものが好ましい。

【0022】セルロース類としては、結晶セルロース、粉末セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルメロース、カルメロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウムなどが挙げられるが、このうち特に結晶セルロース、粉末セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルメロースが好ましい。セルロース類の粒子径については特に制限はないが、粒子径が大きいと口腔内でのザラツキ感が生じ易いため、500 $\mu$ m以下が好ましい。

【0023】糖アルコール類としては、エリスリトール以外の糖アルコールであって、例えばD-マンニトール、D-ソルビトール、キシリトール、マルチトール、無水マルトース、含水マルトース、無水ラクチトール、含水ラクチトール、還元麦芽糖水アメなどが挙げられるが、このうち特にD-マンニトール、キシリトール、マルチトールが好ましい。本発明に用いられる糖アルコール類の粒子径については、特に制限はないが、粒子径が大きいと口腔内でのザラツキ感が生じ易いため、粒子径500 $\mu$ m以下のものが好ましい。

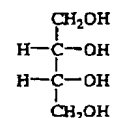
【0024】本発明に用いられる無機賦形剤としては、合成ヒドロタルサイト、沈降炭酸カルシウム、無水リン酸水素カルシウム、含水二酸化ケイ素、軽質無水ケイ酸、ケイ酸カルシウム、ケイ酸アルミン酸マグネシウム、酸化マグネシウム、水酸化マグネシウムなどが挙げられるが、このうち特に合成ヒドロタルサイト、沈降炭酸カルシウム、無水リン酸水素カルシウムが好ましい。無機賦形剤の粒子径については特に制限はないが、粒子径が大きいと口腔内でのザラツキ感が生じ易いため、粒子径500 $\mu$ m以下が好ましい。

【0025】これらの賦形剤は、いずれか1種を用いてもよいし、2種以上を組み合わせて用いてもよい。

【0026】本発明に用いられるエリスリトールは、ブドウ糖発酵甘味料で、下記の構造式で表わされる4価の糖アルコールである。

【0027】

【化1】



【0028】エリスリトールは、融点119℃の白色の

結晶性粉末で、水に溶け易く、溶解熱 $-42.9\text{ cal/g}$ で冷感を有し、吸湿性がなく、砂糖の70~80%の甘味度を有する甘味剤である。本発明に用いられるエリスリトールの粒子径には、特に制約はないが、粒子径が大きいと、口腔内でのザラツキ感が生じ易いため、粒子径 $500\mu\text{m}$ 以下のものが好ましい。

【0029】(a) 賦形剤と(b) エリスリトールとの合計配合量は、速崩壊性圧縮成型物の全重量に対して、30~99重量%の範囲が適当であるが、より好ましくは50~99重量%、さらに好ましくは70~99重量%である。30重量%未満では、これらの成分の寄与が低下し崩壊性、溶解性が悪くなる。

【0030】また、(b) エリスリトールに対する

(a) 賦形剤の配合量は、5~100重量%の範囲が適当であるが、より好ましくは10~70重量%、さらに好ましくは20~50重量%である。(a) 賦形剤を配合しないとエリスリトールに起因する打錠障害(キャッピング現象：錠剤の上部が帽子状に横割れを起こす現象)が発生し易いが、(b) エリスリトールに(a) 賦形剤を配合するとこのような打錠障害が防止できる。一方、(b) エリスリトールに対する(a) 賦形剤の配合量が100重量%以上ではエリスリトールの寄与が低下し、崩壊、溶解時間が長くなる。特に、セルロース類の場合は、エリスリトールに対し5~70重量%、特に5~50重量%が好ましい。

【0031】本発明に適用される薬効成分としては、特に制限はなく、用途に応じて添加することができ、粉末状、結晶状、油状、溶液状など何れの形状のものでもよい。また、薬効成分のかわりに嗜好成分を添加してもよい。その一例を挙げれば以下の通りである。

【0032】ビタミン剤としては、例えば、ビタミンA、ビタミンD、ビタミンE(酢酸 $d-\alpha$ -トコフェロールなど)、ビタミンB<sub>1</sub>(塩酸チアミンなど)、ビタミンB<sub>2</sub>(リボフラビンなど)、ビタミンB<sub>6</sub>(塩酸ピリドキシンなど)、ビタミンC(アスコルビン酸、アスコルビン酸ナトリウムなど)、ビタミンB<sub>12</sub>(酢酸ヒドロキシコバラミンなど)、ニコチン酸アミド、パントテン酸カルシウム、パンテチンなどが挙げられる。

【0033】解熱鎮痛消炎薬としては、例えば、アスピリン、アセトアミノフェン、エテンザミド、イブプロフェン、ケトプロフェン、インドメタシン、アミノピリンなどが挙げられる。

【0034】抗ヒスタミン剤としては、例えば、酒石酸アリメマジン、マレイン酸クロルフェニラミン、塩酸ジフェンヒドラミン、フマル酸クレマスチン、マレイン酸カルビノキサミン、ジメンヒドリナート、塩酸メクリジンなどが挙げられる。

【0035】鎮咳剤としては、例えば、リン酸コデイン、リン酸ジヒドロコデイン、臭化水素酸デキストロメトルファン、ノスカピン、塩酸ノスカピンなどが挙げら

れる。

【0036】殺菌剤としては、例えば、塩化セチルピリジニウム、塩化デカリニウム、塩酸クロルヘキシジン、ヨウ素、ヨウ化カリウムなどが挙げられる。

05 【0037】制酸剤としては、ケイ酸アルミン酸マグネシウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、合成ヒドロタルサイト、合成ケイ酸アルミニウム、酸化マグネシウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸マグネシウム、沈降炭酸カルシウム、無水リン酸水素カルシウム、ロートエキ

10 スなどが挙げられる。  
【0038】生薬としては、例えば、アロエ、ウイキョウ、オウバク、オウレン、カンゾウ、ケイヒ、シュクシャ、センブリ、ダイオウ、ニンジン、赤芽柏、エンゴサク、マオウなどが挙げられる。

15 【0039】胃粘膜修復剤としては、例えば、塩酸セトラキサート、アズレンスルホン酸ナトリウム、アルジオキサ、L-グルタミン、銅クロロフィリンナトリウム、メチルメチオニンスルフォニウムクロライドなどが挙げられる。

20 【0040】鎮痛鎮痙剤としては、例えば、N-メチルスコボラミンメチル硫酸塩、臭化水素酸スコボラミン、臭化メチルアトロピン、臭化メチルスコボラミン、ペラドンナエクス、ロートエクス、アミノ安息香酸エチル、臭化ブチルスコボラミン、臭化チメピジウムなどが挙げ

25 られる。  
【0041】便秘治療剤としては、例えば、アロエ、ダイオウ、ピサコジル、ピコスルファートナトリウムなどが挙げられる。

【0042】向精神薬としては、例えば、チミペロン、30 オキシペルチン、ジアゼパム、ニトラゼパム、フルニトラゼパム、ロラゼパム、ハロペリドール、プロムペリドールなどが挙げられる。

【0043】H<sub>2</sub>受容体拮抗剤としては、例えば、シメチジン、ファモチジン、塩酸ラニチジン、ニザチジン、35 塩酸ロキサチジンアセタートなどが挙げられる。

【0044】潰瘍治療剤としては、例えば、塩酸セトラキサート、テブレノン、スルピリド、スクラルファート、ブラウノトール、ゲファルナートなどが挙げられ

る。  
40 【0045】抗生物質としては、例えば、テトラサイクリン、オキシテトラサイクリン、メタサイクリン、ドキシサイクリン、ミノサイクリン、クロラムフェニコール類、エリスロマイシン類などが挙げられる。

【0046】降圧剤としては、例えば、ブテララジン、45 塩酸ヒドララジンなどが挙げられる。

【0047】不整脈治療剤としては、塩酸ビルジカイニド、塩酸プロカインアミドなどが挙げられる。

【0048】中枢神経興奮薬としては、カフェイン、無水カフェイン、安息香酸ナトリウムカフェインなどが挙50 げられる。

【0049】本発明で用いられる薬効成分は、1種又は2種以上を組み合わせ用いられる。好ましい薬効成分として、向精神薬、抗ヒスタミン薬、H<sub>2</sub>受容体拮抗剤、潰瘍治療剤、ビタミン剤、胃腸薬、鎮咳去痰薬、便秘薬、鎮痛薬（乗り物酔い薬）、中枢神経興奮薬などが挙げられる。又、人体用医薬品に限らず、動物薬、農薬、診断薬なども挙げられる。また、健康食品や栄養補助食品、口臭除去剤や歯垢染色剤、浴用剤、洗浄剤など、本発明の特性を活かした様々な用途に応用してもよい。

【0050】薬効成分の配合量は、その性質にもよるが固形成分全体の、通常1～70重量%、好ましくは1～50重量%、さらに好ましくは1～30重量%程度である。本発明は、本発明の効果に支障のない限り、錠剤の製造に一般に用いられる種々の添加剤を含んでいてもよい。

【0051】前記添加剤としては、例えば、滑沢剤、崩壊剤、賦形剤、結合剤、着色剤、着色剤、甘味剤、矯味剤、発泡剤、界面活性剤等が挙げられる。滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸、タルク、ショ糖脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール、硬化油などが挙げられる。

【0052】崩壊剤としては、例えば、アルギン酸、アルギン酸カルシウム、トラガント末、クロスボイドン、カンテン末、ベントナイトなどが挙げられる。賦形剤としては、乳糖、白糖、ブドウ糖、果糖、軽質無水ケイ酸、ケイ酸カルシウム、乳酸カルシウムなどが挙げられる。

【0053】結合剤としては、アラビアゴム、アルギン酸ナトリウム、カルボキシビニルポリマー、ゼラチン、デキストリン、ペクチン、ポリアクリル酸ナトリウム、プルラン、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、マクロゴールなどが挙げられる。

【0054】着色剤としては、例えば、食用黄色5号、食用赤色2号、食用青色2号などの食用色素；食用レーキ色素、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄、酸化チタン、β-カロテン、リボフラビンなどが挙げられる。

【0055】着色剤としては、例えば、オレンジ、レモン、ハッカ、メントール、各種香料などが挙げられる。

【0056】甘味剤としては、例えば、サッカリンナトリウム、アスパルテーム、グリチルリチン酸二カリウム、ステビア、ソーマチンなどが挙げられる。

【0057】矯味剤としては、例えば、塩化ナトリウム、塩化マグネシウム、イノシン酸二ナトリウム、L-グルタミン酸ナトリウム、ハチミツなどが挙げられる。

【0058】発泡剤としては、例えば、クエン酸、酒石酸、リンゴ酸などの酸と炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウムなどの塩基との組み合わせが挙げられる。

【0059】界面活性剤としては、例えば、ステアリン酸ポリオキシシル40、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリソルベート、モノステアリン酸グリセリン、ラウリル硫酸ナトリウムなどが挙げられる。

【0060】これらの添加剤は、1種又は2種以上を用いて、速崩壊性圧縮成型物の製造工程の如何なる工程で添加されても良い。例えば、薬効成分、(a)賦形剤及び(b)エリスリトールの混合時、水分添加時、造粒時あるいはそれらの前後の工程で、適宜適量添加することができる。

【0061】本発明の速崩壊性圧縮成型物は、例えば(a)賦形剤と(b)エリスリトールを含有する実質的に乾燥状態の組成物を圧縮成型することにより、より具体的には(a)賦形剤、(b)エリスリトール、必要に応じて薬効成分及び前記添加剤を直接又は造粒後、それらを実質的に乾燥状態として打錠することにより製造される。さらに詳細には下記の通りである。

【0062】第1法

(a)賦形剤及び(b)エリスリトールと、必要に応じて薬効成分及び前記添加剤とを混合し、圧縮成型する（直接打錠法）。

【0063】第2法

(a)賦形剤及び(b)エリスリトールと、必要に応じて薬効成分及び前記添加剤とを混合し、板状圧縮成型又はスラッグ錠（大型の錠剤）に圧縮成型した後、粉碎し、所望により前記添加剤を加えて、実質的に乾燥状態として圧縮成型する（乾式造粒—打錠法）。

【0064】第3法

(a)賦形剤及び(b)エリスリトールと、必要に応じて薬効成分及び前記添加剤とを混合し、水あるいはデンプン類又は／及び糖アルコール類の水溶液又は懸濁液を加えて造粒し、実質的に乾燥した後、所望により前記添加剤を加えて、実質的に乾燥状態として圧縮成型する（湿式造粒—打錠法）

【0065】第4法

薬効成分をA群、B群に分けて、第3法の湿式造粒法により、それぞれの顆粒を調整した後、所望により前記添加剤を加えて、実質的に乾燥状態として圧縮成型する（多顆粒—打錠法）。

【0066】本発明の速崩壊性圧縮成型物の製造は、一般に製剤の製造で用いられている装置により行われる。具体的には、混合は、V型混合機、流動層造粒乾燥機、攪拌造粒機、ナウタミキサー、クロスロータリー式混合機などが用いられる。

【0067】乾式造粒の板状圧縮成型は、乾式造粒機が用いられ、スラッグ錠の圧縮成型は、ロータリー式打錠機が用いられる。

【0068】湿式造粒は、流動層造粒乾燥機、乾式造粒機、造粒コーティング装置、攪拌造粒機、円筒押出造粒機、



湿式押出造粒機などが用いられる。

【0069】圧縮成型は、一般に錠剤の成型に使用される装置が用いられ、例えば、単発式打錠機、ロータリー式打錠機、ロータリー式積層打錠機などが挙げられる。

【0070】打錠の際の成型圧力は、成型物の硬度、口腔内あるいは水の中に入れた時の崩壊性、溶解性から任意に設定すれば良い。しかし、本発明の特徴のひとつは、成型圧力を高めても口腔内あるいは水の中に入れた時の崩壊性、溶解性が大きく損なわれないことである。従って、成型圧力は通常の錠剤と同程度で良く、400～2000 kg/cm<sup>2</sup>、好ましくは600～1800 kg/cm<sup>2</sup>、より好ましくは800～1600 kg/cm<sup>2</sup>程度であり、成型物の密度が800～1600 mg/cm<sup>3</sup>、好ましくは1000～1400 mg/cm<sup>3</sup>程度で、硬度が、速崩壊性圧縮成型物の直径又は最大長が10mmの場合2kg以上、好ましくは2～15kg、より好ましくは3～10kgを有するように設定すれば良い。

【0071】かくして得られる本発明の速崩壊性圧縮成型物は、口腔内あるいは水の中に入れた時の崩壊性、溶解性に優れ、かつ硬度が高く、さらに落下衝撃強度も強い。

【0072】本発明の速崩壊性圧縮成型物の崩壊性又は溶解性はその大きさによっても異なるが、日本薬局方による崩壊時間（日本薬局方第12改正の錠剤の項に記載されている崩壊試験法（補助盤なし）による測定値）が、速崩壊性圧縮成型物の直径又は最大長が、8mm未満の場合60秒以内、8mm以上10mm未満の場合90秒以内、10mm以上15mm未満の場合120秒以内、15mm以上20mm未満の場合180秒以内、20mm以上の場合240秒以内であるのが好ましい。また、口腔内での崩壊性又は溶解性は、口腔内に含むとき、速崩壊性圧縮成型物の直径又は最大長が、8mm未満の場合40秒以内、8mm以上10mm未満の場合60秒以内、10mm以上15mm未満の場合90秒以内、15mm以上20mm未満の場合120秒以内、20mm以上の場合180秒以内で崩壊又は溶解するものが好ましい。さらに好ましい崩壊性の具体例は、速崩壊性圧縮成型物の直径又は最大長が10mmの場合、通常5～120秒、好ましくは5～60秒、さらに好ましくは5～30秒程度であり、口腔内での崩壊、溶解時間（健康な成人男子の口腔内で、水分を口に含まず唾液のみで錠剤が完全に溶解するまでの時間）が通常5～90秒、好ましくは5～60秒、さらに好ましくは5～30秒程度である。

【0073】本発明の速崩壊性圧縮成型物は、口中に含む時、唾液により次第に崩壊もしくは溶解するものであるが、口腔内の圧迫すなわち上アゴと舌による圧力、あるいは舌による摩擦、すなわち“なめる”動作等によって、より短時間で崩壊もしくは溶解する。口腔内の乾いた人、あるいは唾液の少ない人においては、水もしくはお湯を用いて口腔内で崩壊、溶解しても良く、又は、通

常の錠剤と同様に水とともにそのまま服用しても何らさしつかえない。

【0074】なお、本発明の速崩壊性圧縮成型物は、瞬時（例えば1秒以内）に崩壊、溶解しないため、口中に含んで食感を味わうこともでき、必要なら吐き出すことも可能である。

【0075】一方、本発明の速崩壊性圧縮成型物の硬度（錠剤硬度計による測定値）は、速崩壊性圧縮成型物の直径又は最大長が10mmの場合、通常2kg以上、好ましくは2～15kg、さらに好ましくは3～10kg程度であり、落下衝撃強度（錠剤を50cmの高さからステンレス板の上に落下させた時の破損率：（破損錠剤/試験錠剤）×100（%））は、通常0～50%程度、好ましくは0～20%程度、より好ましくは0%である。

【0076】従って、本発明の速崩壊性圧縮成型物は、製剤の製造工程及び流通過程において崩れない、強い硬度を有し、PTP包装からの取り出しにも十分耐え、さらに、ボトル包装（ガラス、プラスチック等の容器に錠剤を入れた包装）にも適用可能な硬度を有する。すなわち、通常のPTP包装のアルミシートからの取り出し硬度は、錠剤の大きさ、形状により異なるが、例えば、直径8mmの場合1kg以上、直径10mmの場合2kg以上が好ましい。また、ボトル包装で、流通過程の衝撃に耐え得る錠剤の硬度としては、直径10mmの場合で3kg以上が好ましい。

【0077】一方、本発明の速崩壊性圧縮成型物は、甘味剤のエリスリトールを基剤に用いていることから、冷感があり、味が甘い。また、エリスリトールは糖アルコールであるため、他の糖アルコール類と同様にメイラード反応〔アミノ酸と糖類との反応による褐変現象（アミノカルボニル反応ともいう）〕が生じないため、アミノ基を有する薬効成分を含有しても褐変現象が起こりにくく、経時安定性が良い。

【0078】本発明の速崩壊性圧縮成型物は、老人や小児にとっても服用し易い製剤として、また、一般成人用の安全な製剤として、従来の製剤と同様に種々の病気の治療、予防に用いることができ、しかも、長期間の保存、安定性に優れている。

【0079】本発明の速崩壊性圧縮成型物の形状は、特に制限されないが、三角形、四角形、丸型、動物の形状、あるいは異形錠（キャブレット型）、リング錠（ドーナツ状）、積層錠、有核錠等の錠剤を挙げることができる。また、識別のためのマーク、文字等を付すことができる。さらに、一般に被覆製剤の製造において用いられるコーティング法によって被覆されていても良い。

【0080】

【実施例】以下に実施例を挙げて本発明をさらに詳しく説明するがこれらは、本発明を限定するものではない。

【0081】試験方法

本発明の効果をさらに詳細に説明するため、参考例及び

実施例で得られた錠剤について、下記のような製剤特性について試験した。

(1) 硬度試験

錠剤硬度計〔フロイント産業(株)：シュロイニゲル錠剤硬度計〕を用いて直径方向の硬度を測定した。試験は 5 錠について行い、その平均値を示す。

(2) 口腔内崩壊、溶解試験

健康な成人男子 3 名(25 才、30 才、30 才)の口腔内の唾液(水を口に含まず)で、錠剤が完全に崩壊、溶解するまでの時間を測定した。結果は 3 名の平均値を示す。

(3) 崩壊試験

日本薬局方第 12 改正の錠剤の項に記載されている崩壊試験法に従い、補助盤を用いずに測定した〔富山産業(株)：崩壊試験器〕。試験は 6 錠について行い、その平均値を示す。

(4) 落下衝撃試験

錠剤を 50 cm の高さからステンレス板の上に落下させた時の破損率を測定した。試験は 10 錠について行い、その破損率を示す。

(5) 打錠圧力

打錠圧力を計測し、その平均打錠圧について、杵当たりの打錠圧(kg/杵)と単位面積当たりの打錠圧に換算した値(kg/cm<sup>2</sup>)を示す。

(6) 錠剤密度

錠剤の重量、厚みを 10 錠について測定し、その平均値を用いて、次式より錠剤密度を求めた。錠剤密度＝錠剤の重量/錠剤の体積

【0082】参考例 1

参考用として、攪拌造粒機に、エリスリトール〔日研化学(株)製：42メッシュ(350μm)バス品〕及び

乳糖を、それぞれ下記表 1 の 1 の処方で添加し、3 分間混合した後、水 40 mL を加えて造粒を行った。造粒後、流動層造粒乾燥機を用いて乾燥し、16メッシュ(1000μm)で篩過し、ステアリン酸マグネシウムを 0.5 重量%添加して混合した。次に、単発打錠機を用いて、10mmφ隅丸平面の杵で、錠剤重量 400mg、3 種類の打錠圧力で打錠した。得られた錠剤について試験した結果を下記表 2 の 1 に示す。

【0083】参考例 2

参考用として、参考例 1 の乳糖を無水ブドウ糖に代え、表 1 の 2 の処方、参考例 1 と同様の操作を行った。得られた錠剤について試験した結果を表 2 の 2 に示す。

【0084】参考例 3

参考用として、参考例 1 の乳糖を白糖に代え、表 1 の 3 の処方、比較例 1 と同様の操作を行った。得られた錠剤について試験した結果を表 3 の 3 に示す。

【0085】参考例 4

参考用として、流動層造粒乾燥機に、エリスリトール〔日研化学(株)製：42メッシュ(350μm)バス品〕及び乳糖を、それぞれ下記表 1 の 4 の処方で添加し、3 分間混合した後、ポリビニルアルコールの 5w/v%水溶液 200 mL を用いてスプレー圧 2 kg/cm<sup>2</sup>、スプレー液速度 20 mL/min で造粒を行った。乾燥後、16メッシュ(1000μm)で篩過し、ステアリン酸マグネシウムを 0.5 重量%添加して混合した。次に、単発打錠機を用いて、10mmφ隅丸平面の杵で、錠剤重量 400mg、3 種類の打錠圧力で打錠した。得られた錠剤について試験した結果を下記表 3 の 4 に示す。

【0086】

30 【表 1】

参 考 例		1	2	3	4
成 分	エリスリトール	350 g	350 g	350 g	560 g
	乳糖	150 g	—	—	230 g
	無水ブドウ糖	—	150 g	—	—
	白糖	—	—	150 g	—
	ポリビニルアルコール	—	—	—	10 g
合 計		500 g	500 g	500 g	800 g

【0087】

【表 2】

錠剤特性

参 考 例	1			2			
打錠圧	(kg/杵)	598	722	1063	452	636	1126
	(kg/cm <sup>2</sup> )	762	920	1354	576	810	1434
硬度	(kg)	1.4	1.8	2.1	0.9	1.3	2.5
口腔内崩壊、溶解時間 (秒)		37	43	45	46	58	77
崩壊時間 (秒)		46	39	30	43	50	65
落下衝撃強度 (%)		30	10	30	10	30	30
密度 (ng/cm <sup>3</sup> )		1193	1210	1240	1156	1207	1251
備 考	硬度上がらず、1000kg/cm <sup>2</sup> 以上でキャッピング発生			硬度上がらず、1000kg/cm <sup>2</sup> 以上でキャッピング発生			

【0088】

【表3】

錠剤特性

参 考 例	3			4			
打錠圧	(kg/杵)	467	690	995	695	1033	1247
	(kg/cm <sup>2</sup> )	595	879	1268	885	1316	1588
硬度	(kg)	1.3	2.0	2.7	2.0	3.9	4.9
口腔内崩壊、溶解時間 (秒)		95	124	150	174	239	261
崩壊時間 (秒)		12	12	14	93	112	146
落下衝撃強度 (%)		10	20	30	10	0	0
密度 (mg/cm <sup>3</sup> )		1174	1214	1243	1205	1241	1252
備 考	硬度が上がらず、1000kg/cm <sup>2</sup> 以上でキャッピング発生			口腔内崩壊時間が長い。 キャッピングはなし			

## 【0089】実施例1

流動層造粒乾燥機に、エリスリトール〔日研化学（株）製：42メッシュ（350μm）パス品〕及びトウモロコシデンプンを、それぞれ下記表4の1の処方で添加し、3分間混合した後、水800mLを用いてスプレー圧2kg/cm<sup>2</sup>、スプレー液速度20mL/minで造粒を行った。乾燥後、16メッシュ篩（1000μm）で篩過し、ステアリン酸マグネシウムを0.5重量%添加して混合した。次に、単発打錠機を用いて、10mmφ隅丸平面の杵で、錠剤重量400mg、3種類の打錠圧力で打錠した。得られた錠剤について試験した結果を下記表5の1に示す。

## 【0090】実施例2

実施例1のトウモロコシデンプンを結晶セルロースに代え、表4の2の処方で、実施例1と同様の操作を行っ

た。得られた錠剤について試験した結果を表5の2に示す。

## 【0091】実施例3

- 35 実施例1のトウモロコシデンプンをトウモロコシデンプン及び部分アルファ化デンプンに代え、表4の3の処方で、実施例1と同様の操作を行った。得られた錠剤について試験した結果を表6の3に示す。

## 【0092】実施例4

- 40 実施例1のトウモロコシデンプンをトウモロコシデンプン、結晶セルロース及び部分アルファ化デンプンに代え、表4の4の処方で、実施例1と同様の操作を行った。得られた錠剤について試験した結果を表6の4に示す。

## 【0093】

## 【表4】

## 処 方

実 施 例		1	2	3	4
成 分	エリスリトール	560 g	560 g	560 g	560 g
	トウモロコシデンプン	240 g	—	120 g	120 g
	結晶セルロース	—	240 g	—	40 g
	部分アルファー化デンプン	—	—	120 g	80 g
合 計		800 g	800 g	800 g	800 g

【0094】

【表5】

製剤特性		1			2		
打錠圧	(kg/杵)	722	1091	1275	531	696	1021
	(kg/cm <sup>2</sup> )	920	1390	1624	676	887	1301
硬度	(kg)	1.9	4.0	4.9	3.6	5.0	7.3
口腔内崩壊、溶解時間 (秒)		12	16	22	12	17	22
崩壊時間 (秒)		15	20	24	10	11	14
落下衝撃強度 (%)		0	0	0	0	0	0
密度 (mg/cm <sup>3</sup> )		1162	1227	1246	1121	1164	1222
備 考		キャッピングなし ザラツキ感なし			キャッピングなし ザラツキ感なし		

【0095】

25 【表6】

製剤特性		3			4		
打錠圧	(kg/杵)	706	1063	1176	729	1016	1224
	(kg/cm <sup>2</sup> )	899	1354	1498	929	1294	1559
硬度	(kg)	1.9	3.9	4.6	1.2	2.1	3.0
口腔内崩壊、溶解時間 (秒)		13	16	16	18	24	28
崩壊時間 (秒)		31	34	35	35	43	37
落下衝撃強度 (%)		20	0	0	0	0	0
密度 (mg/cm <sup>3</sup> )		1137	1195	1211	1115	1164	1190
備 考		キャッピングなし ザラツキ感なし			キャッピングなし ザラツキ感なし		

## 【0096】実施例5

流動層造粒乾燥機に、エリスリトール〔日研化学（株）製：42メッシュ（350μm）パス品〕及びトウモロコシデンプンを、それぞれ下記表7の5の処方で添加し、3分間混合した後、D-マンニトールの20w/v%水溶液17.5mLを用いてスプレー圧2kg/cm<sup>2</sup>、スプレー液速度18mL/minで造粒を行った。乾燥後、16メッシュ篩（1000μm）で篩過し、ステアリン酸マグネシウムを0.5重量%添加して混合した。次に、単発打錠機を用いて、10mmφ隅丸平面の杵で、錠剤重量400mg、3種類の打錠圧力で打錠した。得られた錠剤について試験した結果を下記表8の5に示す。

## 【0097】実施例6

40 実施例5のトウモロコシデンプンをトウモロコシデンプン及び結晶セルロースに代え、表7の6の処方で、実施例5と同様の操作を行った。得られた錠剤について試験した結果を表8の6に示す。

## 【0098】

45 【表7】

## 処 方

実 施 例		5	6
成 分	エリスリトール	560 g	560 g
	トウモロコシデンプン	205 g	45 g
	結晶セルロース	—	160 g
	D-マンニトール	35 g	35 g
合 計		800 g	800 g

【0099】

【表8】

## 錠剤特性

実 施 例		5			6		
打錠圧	(kg/杵)	826	1037	1446	552	703	920
	(kg/cm <sup>2</sup> )	1052	1321	1842	703	896	1172
硬度	(kg)	0.9	1.5	3.0	3.1	4.3	5.9
口腔内崩壊、溶解時間 (秒)		19	23	29	23	27	33
崩壊時間 (秒)		24	27	28	26	26	26
落下衝撃強度 (%)		20	10	0	0	0	0
密度 (mg/cm <sup>3</sup> )		1135	1169	1218	1128	1168	1205
備 考		キャッピングなし ザラツキ感なし			キャッピングなし ザラツキ感なし		

## 【0100】実施例7

流動層造粒乾燥機に、エリスリトール〔日研化学(株)製：42メッシュ(350μm)バス品〕及びトウモロコシデンプンを、それぞれ下記表9の7の処方で添加し、3分間混合した後、キシリトールの70w/v%水溶液32mLを用いてスプレー圧2kg/cm<sup>2</sup>、スプレー液速度6mL/minで造粒を行った。乾燥後、16メッシュ篩(1000μm)で篩過し、ステアリン酸マグネシウムを0.5重量%添加して混合した。次に、単発打錠機を用いて、10mmφ隅丸平面の杵で、錠剤重量400mg、3種類の打錠圧力で打錠した。得られた錠剤について試験した結果を下記表10の7に示す。

## 【0101】実施例8

実施例7のトウモロコシデンプンをトウモロコシデンプン及び結晶セルロースに代え、表9の8の処方で添加し、3分間混合した後、キシリトールの8w/v%水溶

液200mLを用いて実施例7と同様の操作を行った。得られた錠剤について試験した結果を表10の8に示す。

【0102】

【表9】

## 処 方

実 施 例		7	8
成 分	エリスリトール	560 g	560 g
	トウモロコシデンプン	217.6 g	64 g
	結晶セルロース	—	160 g
	キシリトール	22.4 g	16 g
合 計		800 g	800 g

【0103】

【表10】

## 製剤特性

実施例	7			8		
打錠圧	(kg/杵)	836	1009	1259	481	713
	(kg/cm <sup>2</sup> )	1066	1285	1604	613	908
硬度	(kg)	1.1	1.4	2.2	2.9	5.3
口腔内崩壊、溶解時間 (秒)		20	22	26	15	23
崩壊時間 (秒)		63	57	65	23	25
落下衝撃強度 (%)		10	10	0	0	0
密度 (mg/cm <sup>3</sup> )		1139	1165	1191	1109	1171
備 考		キャッピングなし ザラツキ感なし		キャッピングなし ザラツキ感なし		

## 【0104】実施例9

流動層造粒乾燥機に、エリスリトール〔日研化学（株）製：42メッシュ（350μm）パス品〕及び合成ヒドロタルサイトを、それぞれ下記表11の9の処方で添加し、3分間混合した後、水800mLを用いてスプレー圧2kg/cm<sup>2</sup>、スプレー液速度20mL/minで造粒を行った。乾燥後、16メッシュ篩（1000μm）で篩過し、ステアリン酸マグネシウムを0.5重量%添加して混合した。次に、単発打錠機を用いて、10mmφ隅丸平面の杵で、錠剤重量400mg、3種類の打錠圧力で打錠した。得られた錠剤について試験した結果を下記表12の9に示す。

## 【0105】実施例10

実施例9の合成ヒドロタルサイトを沈降炭酸カルシウムに代え、表11の10の処方で、実施例9と同様の操作

## 製剤特性

実施例	9			10	
打錠圧	(kg/杵)	696	833	1245	760
	(kg/cm <sup>2</sup> )	887	1062	1586	968
硬度	(kg)	2.1	2.8	5.5	2.1
口腔内崩壊、溶解時間 (秒)		13	14	19	42
崩壊時間 (秒)		19	21	21	106
落下衝撃強度 (%)		0	0	0	20
密度 (mg/cm <sup>3</sup> )		1106	1132	1197	1301
備 考		キャッピングなし ザラツキ感なし		キャッピングなし ザラツキ感なし	

## 【0108】実施例11

流動層造粒乾燥機に、エリスリトール〔日研化学（株）製：42メッシュ（350μm）パス品〕及びアスコルビン酸を、それぞれ下記表13の11の処方で添加し、3分間混合した後、水240mLを用いてスプレー圧1.5kg/cm<sup>2</sup>、スプレー液速度24mL/minで造粒を行った。乾燥後、16メッシュ篩（1000μm）で篩過

を行った。得られた錠剤について試験した結果を表12の10に示す。

## 【0106】

## 【表11】

## 処 方

実施例	9	10
成分	エリスリトール	560g
	合成ヒドロタルサイト	240g
	沈降炭酸カルシウム	—
合 計	800g	800g

## 【0107】

## 【表12】

し、結晶セルロースを下記表13の11の処方で添加し、さらに、ステアリン酸マグネシウムを0.5重量%添加して混合した。次に、単発打錠機を用いて、10mmφ隅丸平面の杵で、錠剤重量400mg、3種類の打錠圧力で打錠した。得られた錠剤について試験した結果を下記表14の11に示す。

## 【0109】実施例12

実施例11のアスコルビン酸を硝酸チアミンに代え、表13の12の処方で、実施例11と同様の操作を行った。得られた錠剤について試験した結果を表14の12に示す。

【0110】

【表13】

処方

実施例		11	12
成分	エリスリトール	240g	380g
	アスコルビン酸	40g	—
	硝酸チアミン	—	20g
	結晶セルロース	120g	40g
合計		400g	440g

05

【0111】

【表14】

製剤特性

実施例		11			12		
打錠圧	(kg/枠)	361	646	1039	275	1125	1425
	(kg/cm <sup>2</sup> )	460	696	1324	350	1433	1815
硬度	(kg)	3.5	5.3	9.8	0.5	2.1	3.0
口腔内崩壊、溶解時間 (秒)		26	31	43	16	22	20
崩壊時間 (秒)		10	17	42	16	17	20
落下衝撃強度 (%)		0	0	0	10	0	0
密度 (mg/cm <sup>3</sup> )		1110	1221	1317	1113	1254	1286
備考		キャッピングなし ザラツキ感なし			キャッピングなし ザラツキ感なし		

【0112】実施例13

流動層造粒乾燥機に、エリスリトール〔日研化学(株)製：42メッシュ(350μm)パス品〕、シメチジン、結晶セルロース及び低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを、それぞれ下記表15の処方で添加し、3分間混合した後、D-マンニトールの8w/v%水溶液100mLを用いてスプレー圧1.5kg/cm<sup>2</sup>、スプレー液速度20mL/minで造粒を行った。乾燥後、16メッシュ篩(1000μm)で篩過し、ステアリン酸マグネシウムを0.5重量%添加して混合した。単発打錠機を用いて、10mmφ隅丸平面の枠で、錠剤重量400mg、3種類の打錠圧力で打錠した。得られた錠剤について試験した。結果を下記表16に示す。

【0113】

【表15】

処方

実施例		13
成分	エリスリトール	342g
	シメチジン	50g
	結晶セルロース	20g
	低置換ヒドロキシプロピルセルロース	20g
	D-マンニトール	8g
合計		440g

【0114】

【表16】

## 製剤特性

実施例	13		
打錠圧 (kg/杵)	275	595	1450
	(kg/cm <sup>2</sup> )	350	758
硬度 (kg)	0.6	1.3	4.1
口腔内崩壊、溶解時間 (秒)	31	30	38
崩壊時間 (秒)	22	22	25
落下衝撃強度 (%)	20	0	0
密度 (mg/cm <sup>3</sup> )	1101	1205	1322
備考	キャッピングなし ザラツキ感なし		

## 【0115】実施例14

(1) 流動層造粒乾燥機に、塩酸セトラキサート540g、アスパルテーム81g、トウモロコシデンプン275.4gを入れ、3分間混合した後、ロートエクス108gを溶解した3w/v%ポリビニルアルコール溶液2520mLを用いて、スプレー圧1.75kg/cm<sup>2</sup>、スプレー液速度120mL/minで造粒を行った。乾燥後、16メッシュ篩(1000μm)で篩過して整粒し、A顆粒を得た。

(2) 流動層造粒乾燥機に、沈降炭酸カルシウム3000g、水酸化マグネシウム1500g、エリスリトール1050g、トウモロコシデンプン240gを入れ、3分間混合した後、3w/v%ポリビニルアルコール溶液2000mLを用いて、スプレー圧2.75kg/cm<sup>2</sup>、スプレー液速度120mL/minで造粒を行った。乾燥後、16メッシュ篩(1000μm)で篩過して整粒し、B顆粒を得た。

(3) 流動層造粒乾燥機に、エリスリトール5490g、トウモロコシデンプン306gを入れ、10w/v%ロートエクス液540mL及び精製水1700mLを用いて、スプレー圧1.5kg/cm<sup>2</sup>、スプレー液速度120mL/minで造粒を行った。乾燥後、16メッシュ篩(1000μm)で篩過して整粒し、C顆粒を得た。

(4) 1-メントール12gに軽質無水ケイ酸6g、トウモロコシデンプン102gを加え、よく混合した後、乳鉢で粉碎して、1-メントール10倍散を得た。

(5) 上記(1)で得られたA顆粒を660g、上記(2)で得られたB顆粒を1170g、上記(3)で得られたC顆粒を1950g、それぞれ秤取り、これに、上記(4)で得られた1-メントール10倍散を60g、ステアリン酸マグネシウムを45g添加して、混合した。次に、単発打錠機を用いて、13mmφ並Rの杵

で、1錠重量647.5mg、3種類の打錠圧力で打錠した。得られた錠剤について試験した結果を表18に示す。

## 【0116】

## 【表17】

## 製剤処方

成分		仕込み量 (g)
A 顆 粒	塩酸セトラキサート	5400
	ロートエクス	108
	アスパルテーム	81
	ポリビニルアルコール	75.6
	トウモロコシデンプン	275.4
	小 計	5940
B 顆 粒	沈降炭酸カルシウム	3000
	水酸化マグネシウム	1500
	ポリビニルアルコール	60
	エリスリトール	1050
	トウモロコシデンプン	240
	小 計	5850
C 顆 粒	ロートエクス	54
	エリスリトール	5490
	トウモロコシデンプン	306
	小 計	5850

## 【0117】

## 【表18】



製剤特性

打錠圧		硬 度 (kg)	口中崩壊時間 (秒)	崩壊時間 (秒)
(kg)	(kg/cm <sup>2</sup> )			
841	634	4.3	64.9	32.8
1031	777	4.8	75.1	29.9
1328	1001	6.3	85.6	31.4

## 【0118】実施例15

流動層造粒乾燥機に、エリスリトール〔日研化学（株）製：42メッシュ（350 $\mu$ m）パス品〕、トウモロコシデンプン、無水カフェイン、硝酸チアミン、塩酸ピリドキシン、パントテン酸カルシウム、ニコチン酸アミド及びアスパルテームを、それぞれ下記表19の処方で添加し、3分間混合した後、コーヒーの抽出物の5w/v%水溶液100mLを用いてスプレー圧1.5kg/cm<sup>2</sup>、スプレー液速度15mL/minで造粒を行った。乾燥後、16メッシュ篩（1000 $\mu$ m）で篩過し、1-メントールの10倍散（トウモロコシデンプン8.5重量部に1-メントール1重量部及び軽質無水ケイ酸0.5重量部を加え、乳鉢で混合粉碎したもの）を1重量%及びステアリン酸マグネシウムを0.5重量%添加して混合した。次に、単発打錠機を用いて、8mm $\phi$ 隅丸平面の杵で、錠剤重量240mg、2種類の打錠圧力で打錠した。得られた錠剤について試験した結果を下記表20に示す。

## 【0119】

【表19】

実 施 例		15
成 分	エリスリトール	176g
	トウモロコシデンプン	334g
	無水カフェイン	50g
	硝酸チアミン	3.3g
	塩酸ピリドキシン	1.7g
	パントテン酸カルシウム	7g
	ニコチン酸アミド	5g
	コーヒー抽出物	5g
	アスパルテーム	18g
合 計		600g

## 10 【0120】

【表20】

製剤特性

実 施 例		15	
打錠圧	(kg/杵)	618	1025
	(kg/cm <sup>2</sup> )	1230	2040
硬 度 (kg)		0.5	2.0
口腔内崩壊、溶解時間 (秒)		30	45
崩壊時間 (秒)		40	67
落下衝撃強度 (%)		40	0
密度 (mg/cm <sup>3</sup> )		960	960

## 【0121】

25 【発明の効果】本発明の速崩壊性圧縮成型物は、口腔内あるいは水の中に入れた時、速やかな崩壊性、溶解性を有しているため、服用が容易であり、かつ強い硬度を有しているため、製造工程や流通過程における保存安定性に優れている。従って、含有する薬効成分に応じて適用される患者、特に老人、小児、嚥下困難な患者の病気の治療や予防に好適に用いることができる。また、本発明の製造法によれば、上記のような優れた特性を有する速崩壊性圧縮成型物を、複雑な製造工程や特殊な設備を要することなく、極めて容易に製造することができる。さらに、本発明の製造法は、乾式打錠法であることから、多顆粒法による錠剤や積層錠等にもすることができ、相互に配合変化する薬物等の配合剤にも適用できる。

特開 2003-176242

フロントページの続き

(72)発明者 上野 直人

東京都江戸川区北葛西1丁目16-13 第一

製薬株式会社東京研究開発センター内

05

Fターム(参考) 4C076 AA36 BB01 DD25 DD30 DD38A

EE31A EE32A EE33A EE38A

FF06 FF33